

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	24
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI	31
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamtzahl der Neutrophilen
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CDK 4/6	Cyklin-abhängige Kinasen 4 und 6
CYP	Cytochrom P450
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HR	Hormonrezeptor
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors = nicht-steroidale Aromatasehemmer
OCT	Organic cation transporter
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie
PT	Preferred Term

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Volker Stemmer
Position:	Head Market Access Management Solid Tumors
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313150
Fax:	0911/27317150
E-Mail:	volker.stemmer@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ribociclib
Handelsname:	Kisqali®
ATC-Code:	L01XE42

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Der CDK 4/6-Komplex ist ein Schlüsselregulator des Retinoblastom-Proteins (Rb). In seinem hypophosphorylierten Zustand unterdrückt dieses die Expression von Proteinen, die für den Übergang in die S-Phase und den Fortgang des Zellzyklus wesentlich sind. Die G1-Cyclin-abhängigen Kinasen CDK 4 und 6 initiieren im Komplex mit Cyclin D die Phosphorylierung von Rb und heben damit die repressiven Effekte von Rb auf die Zellzyklusprogression auf. Mutationen des Cyclin-CDK-Retinoblastom-Signalweges werden beim Mammakarzinom besonders häufig beobachtet und vermitteln die Resistenz gegen die endokrine Therapie. Durch die selektive Inhibition von CDK4/6 hemmt Ribociclib die Proliferation von Tumorzellen mit diesen Mutationen. Die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer verstärkt seine Wirkung.

Mit dem gleichen Wirkmechanismus sind für das Anwendungsgebiet neben Ribociclib nur die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib in Deutschland zugelassen. Alle anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wirken entweder über eine Hemmung der Östrogensynthese (Aromatasehemmer), als Östrogenrezeptorantagonist (z. B. Fulvestrant) oder Östrogenrezeptormodulator (z. B. Tamoxifen), als Angiogenesehemmer (Bevacizumab) oder wirken als mTOR-Inhibitor der Resistenzbildung durch Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs entgegen (Everolimus). Der Wirkmechanismus von Ribociclib unterscheidet sich auch grundsätzlich von dem der Chemotherapeutika, welche unspezifisch alle proliferierenden Zellen angreifen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.	Erstzulassung: 22.08.2017 Zulassungserweiterung: 17.12.2018	A und B ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Kodierung „A“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Kodierung „B“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
a: Die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist Teil des in Tabelle 1-5 dargestellten Anwendungsgebiets, aber nicht Gegenstand dieses Dossiers.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	<ul style="list-style-type: none"> Fulvestrant
B	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer und einem LHRH-Agonisten zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen oder NSAI (Letrozol oder Anastrozol), jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand am 09. August 2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-120). Dabei hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die beiden Anwendungsgebiete A und B wie folgt festgelegt:

Kodierung A

Für das Anwendungsgebiet A1¹ (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Anastrozol *oder* Letrozol *oder* Fulvestrant *oder* gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für das Anwendungsgebiet B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) gekommen ist).

In Bezug auf Anwendungsgebiet B1 ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht. Wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation jedoch einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Kodierung B

Für das Anwendungsgebiet A2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

¹ Benennung der Anwendungsgebiete gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Niederschrift zum Beratungsgespräch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das Anwendungsgebiet B2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Wie in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 ausführlich dargestellt, bildet die alleinige Benennung von Tamoxifen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet A2 aus Sicht von Novartis die Versorgungsrealität nur unzureichend ab. Zwar besitzen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol im Gegensatz zu Tamoxifen keine arzneimittelrechtliche Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, allerdings empfehlen nationale und internationale Leitlinien, bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs nach Ausschaltung der Ovarialfunktion (z.B. mittels eines GnRH [Gonadotropin-Releasing Hormone]-Analogons) analog zu postmenopausalen Patientinnen zu verfahren und alternativ zu Tamoxifen einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer zu verordnen. Tatsächlich zeigen Auswertungen des deutschen Brustkrebsregisters PRAEGNANT sowie des „Tumorregisters Mammakarzinom“, dass die Therapie mit Aromatasehemmern in dieser Behandlungssituation eine in der Praxis übliche Vorgehensweise ist. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen den zugelassenen Arzneimitteln einerseits und den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie den in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht Novartis deshalb einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, neben Tamoxifen im Anwendungsgebiet A2 auch die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Kodierung A

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, untersucht wurden.

Die Studie MONALEESA-3 bildet die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und sich im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen außerdem für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) zeigten, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-9):

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse belegen ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang in keinem der beiden Studienarme erreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierProgressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt PFS ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichsarm auf 20,5 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm verlängert werden, was einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression unter Ribociclib um 41 % entspricht (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; $p < 0,001$).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Für PFS2 zeigt die Studie MONALEESA-3 eine statistisch signifikante Überlegenheit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombinationstherapie mit einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,005$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 25,1 Monaten, im Interventionsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,73 [0,57; 0,94]; $p = 0,013$). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 23,9 Monaten, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die klinische Nutzenrate waren mit 32,4 % (vs. 21,5 %) bzw. mit 70,2 % (vs. 62,8 %) in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,041$) und bestätigen damit die klare Überlegenheit der Ribociclib-Therapie. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet.

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierGesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib (HR = 4,46 [3,45; 5,77]; $p < 0,001$ bzw. HR = 1,72 [1,21; 2,45]; $p = 0,002$ bzw. HR = 2,73 [1,58; 4,74]; $p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden maßgeblich durch transiente und reversible Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings bleiben sie in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,67 [0,55; 0,81]; $p < 0,001$; Augenerkrankungen: HR = 2,26 [1,43; 3,55]; $p < 0,001$; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: HR = 1,88 [1,54; 2,28]; $p < 0,001$; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: HR = 2,85 [2,16; 3,75]; $p < 0,001$).

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind die Nebenwirkungen von Ribociclib reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant zu einem statistisch signifikant verlängerten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtüberleben, einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse kommt.

Kodierung B

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation untersucht wurden.

Obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet von Ribociclib ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vorsieht, erhielten im Interventionsarm der Studie 26 % der Patientinnen Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin. Umfangreiche Sensitivitätsanalysen ergaben jedoch, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den Einsatz von Tamoxifen im Interventionsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb der zugelassenen Indikation von Ribociclib anwendbar sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie MONALEESA-7 umfasst die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten), zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat.

Patientinnen im Anwendungsgebiet B2 erhielten im Vergleichsarm der Studie basierend auf der Entscheidung des zuständigen Prüfarztes überwiegend Letrozol (81,9 %) oder Tamoxifen (3,8 %) (jeweils in Kombination mit Goserelin), was der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet festgelegten „endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes“ entspricht.

Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 erhielten neben Tamoxifen (in Kombination mit Goserelin), der vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Letrozol oder Anastrozol (ebenfalls jeweils in Kombination mit Goserelin). Der Einsatz von Letrozol und Anastrozol bei Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 entspricht sowohl den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie der in der Versorgung etablierten Anwendung. Insbesondere ist aufgrund der funktionellen Gleichwertigkeit einer Goserelin-induzierten künstlichen Postmenopause und einer natürlichen Postmenopause sowie der bei postmenopausalen Patientinnen gezeigten Überlegenheit von Letrozol und Anastrozol gegenüber Tamoxifen nicht von einer Unterbehandlung der Patientinnen im Vergleichsarm der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MONALEESA-7-Studie auszugehen. Aus Sicht von Novartis ist deshalb auch der Vergleich gegenüber Letrozol und Anastrozol für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Die im Kontrollarm der Studie eingesetzten endokrinen Therapien entsprechen damit jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im betreffenden Anwendungsgebiet. Im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem lediglich für drei der untersuchten Endpunkte, das EORTC QLQ-C30-Symptom „Fatigue“, den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ 5D-VAS sowie den PT-Begriff „Haarausfall“, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“², was bei den insgesamt 41 durchgeführten Interaktionstests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde liegt. Auch die Betrachtung der Ergebnisse in den beiden Subgruppen ergab keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die endokrine Vorbehandlung der Patientinnen beeinflusst werden. Daher werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-10):

Gesamtüberleben (OS)

Der Anteil der Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag bei 12,8 % in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 13,6 % in der Placebo-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war bislang nicht festzustellen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; $p = 0,682$). Das mediane Gesamtüberleben unter der Vergleichstherapie lag bei 29,4 Monaten, für den Ribociclib-Arm konnte bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt PFS ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib. Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich um 10,8 Monate von 13,0 Monaten im Placebo-Arm auf 23,8 Monate im Ribociclib-Arm, was einer Senkung des Risikos für Progression oder Tod unter Ribociclib um 45% entspricht (HR = 0,55 [0,44; 0,69]; $p < 0,001$).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

In Bezug auf das PFS2 zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,84 [0,60; 1,18]; $p = 0,320$), allerdings war der Anteil der

² Zur Abbildung der beiden Anwendungsgebiete A2 und B2 wurde die Subgruppenanalyse „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ mit den beiden Subgruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ und „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ herangezogen. Eine ausführliche Begründung für diese Vorgehensweise findet sich in Abschnitt 4.2.5.5 in Modul 4.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientinnen mit einem PFS2-Ereignis mit 18,8 % im Ribociclib-Arm vs. 21,4 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch gering.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,58 [0,44; 0,77]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 28,2 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die klinische Nutzenrate waren mit 40,9 % (vs. 29,7 %) und 79,1 % (vs. 69,7 %) in der Ribociclib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,005$) und bestätigen damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 Monate unter der Ribociclib-Kombination, aber nur 17,5 Monate unter der Vergleichstherapie.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-7 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Zielgrößen auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib gegenüber Placebo für die EORTC QLQ-C30-Symptome „Fatigue“ (HR = 0,70 [0,52; 0,94]; $p = 0,018$) und „Schmerz“ (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; $p = 0,011$) sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Armsymptome“ (HR = 0,67 [0,46; 0,99]; $p = 0,042$) nachgewiesen werden. Die Auswertung der weiteren Symptome ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung für die Mehrzahl dieser Symptome bislang noch bei unter 10 % lag.

Gesundheitszustand

Eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D trat unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant später ein als unter Placebo. Sowohl die Auswertung basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch die Sensitivitätsanalyse basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten belegen die klare Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,65 [0,49; 0,85]; $p = 0,002$ bzw. HR = 0,67 [0,50; 0,88]; $p = 0,004$).

Zusammenfassung der Aussagen im DossierGesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONALEESA-7 mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich sowohl für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,009) als auch für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ (HR = 0,74 [0,56; 0,97]; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib. Darüber hinaus zeichnete sich für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Zukunftsperspektive“ ein deutlicher Trend zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Ribociclib ab (HR = 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,056 bzw. HR = 0,77 [0,58; 1,02]; p = 0,067 bzw. HR = 0,74 [0,52; 1,06]; p = 0,099). In Bezug auf alle weiteren Items waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm länger war als im Vergleichsarm (medianes Follow-up: 15,7 Monate vs. 12,4 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI signifikant früher auf als im Vergleichsarm (HR = 4,14 [3,28; 5,23]; p < 0,001). Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR = 1,43 [0,95; 2,14]; p = 0,084 bzw. HR = 1,66 [0,82; 3,38]; p = 0,158). Der beobachtete Effekt bezüglich der Grad-3/4-Ereignisse wird dabei maßgeblich durch transiente Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings bleiben sie in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen und Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,79 [0,65; 0,97]; p = 0,021; Übelkeit: HR = 1,68 [1,23; 2,28]; p < 0,001; Haarausfall: HR = 1,57 [1,05; 2,34]; p = 0,026; Fieber: HR = 1,71 [1,07; 2,72]; p = 0,024).

Da die Wirkung von Ribociclib auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus beruht, sind die Nebenwirkungen von Ribociclib reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib-Arm nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenteil, im Vergleich zu Placebo war die Ribociclib-Therapie sogar mit einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens, einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie zu einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Ja
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Kodierung A

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-3. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt (Tabelle 1-9):

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie belegen, bewirkt die Kombinationstherapie mit Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bereits auf Basis der Primäranalyse vom November 2017 zeigte sich unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos im Ribociclib-Arm liegt somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das Gesamtüberleben wird außerdem durch weitere Vorteile bei den Morbiditätsendpunkten gestützt. Statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ribociclib zeigten sich für das progressionsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) sowie für das Tumoransprechen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- In der klinischen Versorgung hat eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapielevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u.a. Maßnahmen, die zwingend ergriffen werden müssen, z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.
- Das progressionsfreie Überleben ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein. Diese Beobachtung stimmt überein mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.

- Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden. Die Vorteile von Ribociclib in Bezug auf progressionsfreie Überleben, PFS2 und Tumoransprechen werden somit direkt in eine verlängerte Überlebenszeit umgesetzt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Auch für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib. Da die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden ist und zugleich den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert, ist die Verzögerung einer Chemotherapie-Behandlung für die Patientinnen von hoher Relevanz.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt.

Zusammenfassung

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als **nicht belegt** einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wird wie unter der Fulvestrant-Monotherapie und somit Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortality“ und „Morbidity“ nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkaufte werden.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierVerträglichkeit

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Die beobachteten Unterschiede wurden jedoch maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, die transient und reversibel sind und in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass Vorteile von Ribociclib in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind, sondern diese unter der Therapie mit Ribociclib langfristig stabil gehalten wird. In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 20,5 vs. 12,8 HR: 0,59 [0,48; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Median (Monate): n. e. vs. 25,1 HR: 0,67 [0,50; 0,89] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 23,9 HR: 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{§§}	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesamtansprechrage (ORR)	32,4 % vs. 21,5 % RR: 1,5 [1,1; 2,0] p = 0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)	69,9 % vs. 48,5 % RR: 1,1 [1,0; 1,3] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median (Monate): 22,4 vs. n. e. HR: 0,96 [0,71; 1,30] p = 0,810	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Übelkeit / Erbrechen Schmerzen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitverlust Obstipation Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,34; 2,40] p = 0,843 Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,04 [0,71; 1,52] p = 0,856 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,32; 1,19] p = 0,146 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,54; 1,71] p = 0,881 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [0,90; 6,15] p = 0,072 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,33 [0,59; 2,99] p = 0,490 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 16141989 [0,00; n.e.] p = 0,083	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Median (Monate): 25,4 vs. n.e. HR: 0,80 [0,57; 1,14] p = 0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§ 7 Punkte-Kriterium 10-Punkte-Kriterium	Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,95 [0,71; 1,26] p = 0,712 Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,89 [0,66; 1,19] p = 0,440	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^s Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion	 Median (Monate): n.e. vs. 19,4 HR: 0,80 [0,60; 1,06] p = 0,122 Median (Monate): 22,1 vs. n. e. HR: 0,96 [0,70; 1,30] p = 0,767 Median (Monate): 23,1 vs. n. e. HR: 1,22 [0,88; 1,68] p = 0,229 Median (Monate): 23,1 vs. 22,4 HR: 0,89 [0,66; 1,22] p = 0,478 Median (Monate): 22,1 vs. 22,4 HR: 1,21 [0,89; 1,64] p = 0,234 Median (Monate): 24,9 vs. 22,9 HR: 1,11 [0,79; 1,56] p = 0,544	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,9 vs. n. e. HR: 4,46 [3,45; 5,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,72 [1,21; 2,45] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch^{****} führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,73 [1,58; 4,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)		
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 15,7 vs. n.e. HR: 29,17 [12,02; 70,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 5,59 [3,28; 9,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Median (Monate): 9,0 vs. 16,9 HR: 1,49 [1,18; 1,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,30 [0,95; 5,54] p = 0,057	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,03 [0,44; 2,38] p = 0,947	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,98 [0,58; 1,65] p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Median (Monate): 7,9 vs. 4,6 HR: 0,67 [0,55; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{SS}	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Augenerkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,26 [1,43; 3,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,6 vs. 7,9 HR: 1,88 [1,54; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 6,0 vs. n.e. HR: 2,85 [2,16; 3,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und dem Tumorsprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.1)</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.1).</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CBR, Clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, Overall response rate; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

Kodierung B

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-7. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt (Tabelle 1-10):

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682). Der Zusatznutzen von Ribociclib in der Kategorie „Mortalität“ wird daher als **nicht belegt** eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierMorbidität*Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen*

Sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Tumoransprechen zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ribociclib. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- In der klinischen Versorgung hat eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u.a. Maßnahmen, die zwingend ergriffen werden müssen, z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.
- Das progressionsfreie Überleben ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Wie die Ergebnisse der MONALEESA-7-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (siehe unten). Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen wird somit direkt in weitere Vorteile bei der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umgesetzt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib. Da die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden ist und zugleich den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert, ist die Verzögerung einer Chemotherapie-Behandlung für die Patientinnen von hoher Relevanz.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter Ribociclib eine länger andauernde Kontrolle der Krankheitssymptomatik sowie ein spürbar längerer Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes nachgewiesen werden. Die Symptome der Erkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowie insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patientinnen bedeutende Krankheitslast dar. Mit der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichten Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes kommt es somit zu einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zusammenfassung

Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen ergab zudem, dass die Ribociclib-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen spürbar längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Ribociclib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung unter der Ribociclib-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib.

Verträglichkeit

Für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib, für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Der beobachtete Effekt in Bezug auf Grad-3/4-Ereignisse wurde jedoch maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, die transient und reversibel sind und in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab dagegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin + Tamoxifen/NSAI nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Gegenteil, die Therapie mit Ribociclib war sogar mit einer Verbesserung von Lebensqualitätsparametern und des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden. Insgesamt werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich aus der deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, der Erhöhung der Remissionsraten, der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie der Verbesserung der Krankheits-symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil. Dabei wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkaufte, sondern sogar mit einer längeren Stabilisierung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt der Erhalt der Lebensqualität neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression und der Symptomkontrolle in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel dar. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. 29,4 HR: 0,92 [0,60; 1,40] p = 0,682	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 23,8 vs. 13,0 HR: 0,55 [0,44; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,84 [0,60; 1,18] p = 0,320	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 28,2 HR: 0,58 [0,44; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ⁺	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen Gesamtansprechrage (ORR) Klinische Nutzenrate (CBR)	40,9 % vs. 29,7 % RR: 1,4 [1,1; 1,7] p = 0,002 79,1 % vs. 69,7 % RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue Dyspnoe Schmerzen Schlaflosigkeit Appetitverlust	Median (Monate): 24,9 vs. 24,9 HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,46; 2,06] p = 0,950 Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,49; 1,34] p = 0,413 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,38; 1,65] p = 0,535	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Übelkeit/Erbrechen Obstipation Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,43; 2,17] p = 0,933 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,62; 2,65] p = 0,506 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [0,32; 9,59] p = 0,518 Wahrscheinlichkeit: hoch ⁺⁺	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung** Nebenwirkungen der systemischen Behandlung Brustsymptome Armsymptome Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): 19,3 vs. 16,6 HR: 1,01 [0,79; 1,28] p = 0,953 Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,69 [0,45; 1,07] p = 0,094 Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,46; 0,99] p = 0,042 Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,14 [0,47; 2,78] p = 0,770 Wahrscheinlichkeit: hoch ⁺⁺	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung*** 7 Punkte-Kriterium 10-Punkte-Kriterium	Median (Monate): 24,9 vs. 22,1 HR: 0,65 [0,49; 0,85] p = 0,002 Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,67 [0,50; 0,88] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: hoch ⁺⁺	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**** Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion	Median (Monate): n.e. vs. 21,2 HR: 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,009 Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,54; 1,01] p = 0,056 Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,77 [0,58; 1,02] p = 0,067 Median (Monate): 22,1 vs. n.e. HR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,030 Median (Monate): 22,1 vs. 19,4 HR: 0,88 [0,68; 1,13] p = 0,347 Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,633 Wahrscheinlichkeit: hoch ⁺⁺	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**** Körperbild Sexuelle Funktion Sexueller Genuss	Median (Monate): 27,7 vs. 22,2 HR: 0,87 [0,66; 1,15] p = 0,312 Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,61; 1,18] p = 0,332 Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,02 [0,59; 1,78] p = 0,930	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,52; 1,06] p = 0,099	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,6 vs. n. e. HR: 4,14 [3,28; 5,23] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,3 vs. n. e. HR: 1,43 [0,95; 2,14] p = 0,084	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[§] führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,82; 3,38] p = 0,158	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Spezifische unerwünschte Ereignisse		
Erkrankungen der Blutes und Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 23,0 vs. n.e. HR: 12,41 [7,29; 21,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Untersuchungen (SOC, CTCAE- Grad 3/4)	Median (Monate): 22,2 vs. n.e. HR: 4,38 [3,00; 6,38] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Median (Monate): 16,2 vs. 19,0 HR: 1,13 [0,89; 1,43] p = 0,327	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,47 [0,79; 7,72] p = 0,108	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,60 [0,26; 1,38] p = 0,223	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,51 [0,81; 2,81] p = 0,189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Median (Monate): 7,5 vs. 4,6 HR: 0,79 [0,65; 0,97] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Übelkeit (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,68 [1,23; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Haarausfall (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,57 [1,05; 2,34] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Fieber (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,71 [1,07; 2,72] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>+ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.1)</p> <p>++ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ribociclib auswirkt und der beobachtete Effekt somit auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Darüber hinaus korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der Verschlechterung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität stehen (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.1)</p> <p>§ Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.1)</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Abkürzungen: CBR, Clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, Overall response rate; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Mammakarzinom ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor. Im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens. Von den rund 70.000 Frauen pro Jahr, die in Deutschland die Diagnose Brustkrebs gestellt bekommen, befinden sich zwischen 6 – 10 % bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Weitere 15 – 20 % gehen im Verlauf der Erkrankung in ein solches Stadium über. Die Überlebenschancen sinken dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Für Patientinnen mit Fernmetastasen liegt das mediane Gesamtüberleben trotz der verfügbaren Therapieoptionen nur bei rund 2 – 4 Jahren.

Der Brustkrebs ist keine homogene Erkrankung, sondern setzt sich aus verschiedenen Subtypen zusammen, die durch die Expression spezifischer Kern- und Oberflächenrezeptoren charakterisiert sind. HR-positiv, HER2-negativ Tumore stellen dabei mit 60,9 % den häufigsten Subtyp dar. Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet von Ribociclib die Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird für die Zielpopulation von Ribociclib davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist.

Basierend auf dem zugelassenen Indikationsgebiet wurden im vorliegenden Dossier zwei Patientenpopulationen bewertet:

Kodierung A:

Die Zielpopulation für die Dossiermodule mit der Kodierung A umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brustkrebs, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt oder die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.

Kodierung B:

Die Zielpopulation für die Dossiermodule mit der Kodierung B umfasst prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt oder die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Kodierung A und B

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahren ist die Prognose der betroffenen Patientinnen immer noch schlecht. Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens und der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Therapie der Wahl ist sowohl bei postmenopausalen Patientinnen (Zielpopulation der Dossiermodule mit der Kodierung A) als auch bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen (Zielpopulation der Dossiermodule mit der Kodierung B) eine endokrine Therapie. Allerdings sprechen etwa 50 % der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die initiale endokrine Therapie an. Auch Patientinnen mit einem ersten Ansprechen entwickeln im Verlauf der Behandlung Resistenzen, die zu einer Progression der Erkrankung führen und einen Therapiewechsel zu anderen Therapiestrategien notwendig machen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin auf die Behandlung anspricht, sinkt jedoch mit jeder neuen endokrinen Therapie und die Dauer des Therapieerfolgs wird zunehmend kürzer. Bei postmenopausalen Patientinnen ist neben der endokrinen Monotherapie eine Kombinationstherapie mit Everolimus und Exemestan eine weitere Möglichkeit, die das progressionsfreie Überleben verlängern kann. Diese stellte bis zur Einführung der CDK4/6-Inhibitoren neben einer Chemotherapie die einzige Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus dar. Bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen stellt neben der Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor lediglich der Einsatz einer Chemotherapie eine therapeutische Alternative zur endokrinen Therapie dar. Nach Versagen der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen (Mono- und Kombinationstherapie), bleibt meistens nur die Umstellung auf eine unspezifisch zytotoxische Chemotherapie, die aufgrund der schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen mit einer deutlichen und nachhaltigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament, das die Prognose der betroffenen Patientinnen verbessern kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Kombination von Ribociclib mit einer endokrinen Therapie bewirkt die Blockade zweier Signalwege, die in der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielen, erhöht dadurch die Wirksamkeit der Therapie und verzögert die Entstehung von Resistenzen. Während Aromatasehemmer sowie Fulvestrant das endokrine Wachstumssignal unterbinden, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Zellzyklusarrest. Dies ist von hoher therapeutischer Bedeutung, da ein bekannter Resistenzmechanismus HR-positiver Brustkrebszellen eine Hochregulation des CDK4-Retinoblastom-Signalwegs ist, wodurch die Zellproliferation trotz endokriner Therapie weiter unkontrolliert fortschreitet.

Bei postmenopausalen Patientinnen (Zielpopulation der Dossiermodule mit der Kodierung A) bewirkte Ribociclib + Fulvestrant in der klinischen Studie MONALEESA-3 gegenüber der alleinigen Fulvestrant-Therapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Reduktion des Progressionsrisikos, eine Erhöhung der Remissionsraten sowie eine verzögerte Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Nebenwirkungen signifikant beeinträchtigt wurde.

Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen (Zielpopulation der Dossiermodule mit der Kodierung B) bewirkte Ribociclib + Goserelin + NSAI oder Tamoxifen in der klinischen Studie MONALEESA-7 gegenüber der alleinigen Therapie mit Goserelin + NSAI oder Tamoxifen eine Reduktion des Progressionsrisikos, eine Erhöhung der Remissionsraten, eine Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie sowie eine Verbesserung der Krankheits-symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Damit steht mit Ribociclib eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die wesentlich dazu beitragen wird, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	11.131 – 61.201
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1.928 – 10.603

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Beträchtlich	11.131 – 61.201
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Beträchtlich	1.928 – 10.603

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	39.750,74 €	442.465.598,25 €– 2.432.785.650,75 €
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	31.790,98 €– 41.986,71 €	61.293.009,44 €– 445.185.086,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
503.758.607,69 €– 2.877.970.736,88 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	39.750,74 €	442.465.598,25 €– 2.432.785.650,75 €
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	31.790,98 €– 41.986,71 €	61.293.009,44 €– 445.185.086,13 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
503.758.607,69 €– 2.877.970.736,88 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	246,56 €	2.744.459,36 €– 15.089.718,56 €
		Letrozol		230,17 €	2.562.022,27 €– 14.086.634,17 €
		Fulvestrant		9.980,32 €	111.090.941,92 €– 610.805.564,32 €
		Tamoxifen		83,10 €– 123,25 €	924.986,10 €– 7.543.023,25 €
		Exemestan		436,47 €	4.858.347,57 €– 26.712.400,47 €
		Everolimus in Kombination mit Exemestan		46.978,95 €– 46.979,95 €	522.922.692,45 €– 2.875.220.157,95 €
B	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Tamoxifen	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	83,10 €– 123,25 €	160.216,80 €– 1.306.819,75 €
		Letrozol		230,17 €	443.767,76 €– 2.440.492,51 €
		Anastrozol		246,56 €	475.367,68 €– 2.614.275,68 €
		Goserelin		2.235,96 €	4.310.930,88 €– 23.707.883,88 €
		Leuprorelin		1.790,38 €	3.451.852,64 €– 18.983.399,14 €
		Exemestan		436,47 €	841.514,16 €– 4.627.891,41 €
		Megestrolacetat		5.409,30 €	10.429.130,40 €– 57.354.807,90 €
		Medroxyprogesteronacetat		1.187,56 €	2.289.615,68 €– 12.591.698,68 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Kisqali® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Kisqali®-Kombinationen sollte gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten einschließen.

Das Management von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali® erforderlich machen. Dabei sind zwei Dosisreduktionsschritte möglich: auf 400 mg und auf 200 mg pro Tag. Detaillierte Empfehlungen für Dosisanpassungen existieren für Neutropenie, Erhöhung von ALT- und AST-Werten, Verlängerung der QTc-Zeit und andere Toxizitäten.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn mit Kisqali® sollte in den ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, dann zu Beginn jedes Zyklus für die folgenden 4 Zyklen, anschließend wie klinisch erforderlich.

Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali® zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen mit „Long-QT-Syndrom“, Patientinnen mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien und Patientinnen mit Elektrolytabweichungen. Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ribociclib wird über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A-Hemmung ist die Anwendung zu erwägen, bei gleichzeitiger Überwachung der Patientinnen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten müssen, sollte die Kisqali[®]-Dosis auf bis zu 200 mg täglich verringert bzw. die Behandlung mit Ribociclib unterbrochen werden.